

УДК 615.212:547:616-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.2 EDN: AOXFXV

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ И РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ В ТЕСТАХ С ВНЕШНИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

© Олейник И.С.

*Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, ЛНР, Россия, 91045, Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г**Резюме*

Цель. Цель исследования – оценить влияние новых производных α -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах, указывающих на наличие антиноцицептивной активности в спектре их фармакодинамических эффектов.

Методика. Эксперимент реализован на 100 белых крысах (самцах), средняя масса которых составляла 250-280 гр. Крысы были распределены на контрольную, референтную и 8 опытных групп. Определение анальгетической активности производилось на основе классических тестов горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста, основанных на поведенческих реакциях животных, контролируемых супраспинальными структурами в ответ на болевое раздражение. За 1,5 часа до формирования ноцицептивных реакций у крыс осуществлялось внутригастральное введение препарата сравнения (метамизол натрия в дозе 7 мг/кг) и новых производных α -цианотиоацетамида (в дозе 5 мг/кг).

Результаты. При введении большинства исследуемых новых производных α -цианотиоацетамида выявлено увеличение времени латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины крыс и времени реакции отдергивания хвоста в сравнении с метамизолом натрия. На протяжении эксперимента гибели лабораторных животных не выявлено.

Заключение. Установлена перспективность поиска новых высокоэффективных болеутоляющих средств в ряду новых производных α -цианотиоацетамида.

Ключевые слова: производные α -цианотиоацетамида, тепловая иммерсия хвоста, горячая пластина, анальгетическая активность, боль, обезболивающие препараты.

**THE EFFECT OF NEW DERIVATIVES OF α -CYANTHIOACETAMIDE ON MOTOR AND REFLEX REACTIONS IN TESTS WITH EXTERNAL EXPOSURE TO HIGH TEMPERATURE
Oleinik I.S.***St. Luke Lugansk State Medical University, 50-letiya Oborony Luganska, 1g, 91045, Lugansk, LPR, Russia**Abstract*

Objective. The aim of the study was to evaluate the effect of new α -cyanothioacetamide derivatives on motor and reflex responses in the hot plate and thermal tail immersion tests on white rats, indicating the presence of antinociceptive activity in the spectrum of their pharmacodynamic effects.

Methods. The experiment was carried out on 100 white male rats, the average weight of which was 250-280 g. The rats were divided into control, reference and 8 experimental groups. Determination of analgesic activity was carried out using classical hot plate and tail immersion tests based on the behavioral responses of animals controlled by supraspinal structures in response to pain stimulation. 1.5 hours before the formation of nociceptive reactions in rats, intragastric administration of the reference drug (metamisole sodium at a dose of 7 mg/kg) and new derivatives of α -cyanothioacetamide (at a dose of 5 mg/kg) was carried out.

Results. Most of the studied new derivatives of α -cyanothioacetamide in comparison with sodium metamisole showed an increase in the latency period before the start of jumping from the surface of the hot plate of rats and the reaction time of tail retraction. No lethal outcomes of laboratory animals were detected during the experiment.

Conclusions. It was found the prospects of searching for new painkillers based on derivatives of α -cyanothioacetamide.

Keywords: derivatives of α -cyanothioacetamide, thermal immersion of the tail, hot plate, analgesic activity, pain, analgesic drugs

Введение

Боль представляет собой сложный психофизиологический феномен, который выполняет защитную и адаптивную функцию. Однако при длительном воздействии на организм болевой синдром приобретает хроническое течение, оказывает дезадаптивное влияние, неблагоприятное для всего организма в целом [2, 3]. Высокая популярность нестероидных противовоспалительных препаратов объясняется тем, что данные лекарственные средства приносят облегчение пациентам с болевым синдромом, сопровождающим многие заболевания [4, 5]. Актуальными на сегодняшний день являются фармакологические исследования по поиску новых высокоэффективных и безопасных обезболивающих средств. Это связано с избытком неблагоприятных действий разрешенных к использованию наркотических и ненаркотических анальгетиков и средств других фармакологических групп с анальгетической активностью [10, 11]. Производные цианотиоацетамида в настоящее время являются перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами [6, 7, 9].

Поэтому 230 новых производных α -цианотиоацетамида, многоступенчатый органический синтез которых был осуществлен в НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля, были проанализированы по программам виртуального биоскрининга [1]. Выбраны восемь образцов производных α -цианотиоацетамида, которые являются наиболее перспективными для фармакокоррекции болевого синдрома. Данные проведенного нами предикторного анализа показали, что для синтезированных образцов потенциальными биологическими мишенями могут быть аденозиновые и каннабиоидные рецепторы, коагуляционный X-фактор, простаноидные рецепторы, ЦОГ-2 и ангиотензиновые рецепторы.

Цель исследования – оценить влияние новых производных α -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах, указывающих на наличие антиноцицептивной активности в спектре фармакодинамических эффектов.

Методика

Предусмотренные эксперименты реализованы на 100 белых беспородных крысах (самцах) массой 250-280 гр., отобранных случайным образом. Животные были распределены по 10 особей в: контрольную группу (без фармакокоррекции болевого синдрома), референтную (животным вводился однократно метамизол натрия в дозе 7 мг/кг) и 8 опытных групп, крысы которых получали новые синтезированные производные α -цианотиоацетамида в дозе 5 мг/кг за 90 минут до моделирования острого ноцицептивного воздействия.

Животных содержали в стандартных условиях в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии при свободном доступе к воде и пище в условиях естественного света при температуре 22-23°C. Все опыты проведены в зимне-весенний период. Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На протяжении всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст, от 20 ноября 2014 г.). Исследование одобрено комиссией по биоэтике Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв.50-летия Обороны Луганска, 1Г), протокол №6 от 1.11.2021 г.

Определение антиноцицептивной активности оригинальных производных α -цианотиоацетамида проводилось с помощью двух тестов, согласно руководству по доклиническому исследованию лекарственных средств [8]:

а) горячей пластины: животных помещали на разогретую в среднем до 52°C металлическую пластину, окруженную цилиндрической стенкой. Регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность животного до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергиваний и облизываний задних лап;

б) иммерсии хвоста: эксперимент основан на спинальном флексорном рефлекс в ответ на погружение хвоста крысы в горячую воду, нагретую в среднем до 50-53°C, с измерением временного промежутка латентного периода реакции.

Восемь образцов оригинальных вновь синтезированных производных α -цианотиоацетамида вводили внутриастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до проведения соответствующих тестов по исследованию анальгетической активности. Структура и химическое строение образцов новых гетероциклических соединений представлены на рис. 1. В качестве препарата сравнения в референтной группе был использован эталонный для доклинических исследований препарат метамизол натрия в дозе 7 мг/кг. Критерием анальгезирующего эффекта принято считать достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемых веществ.

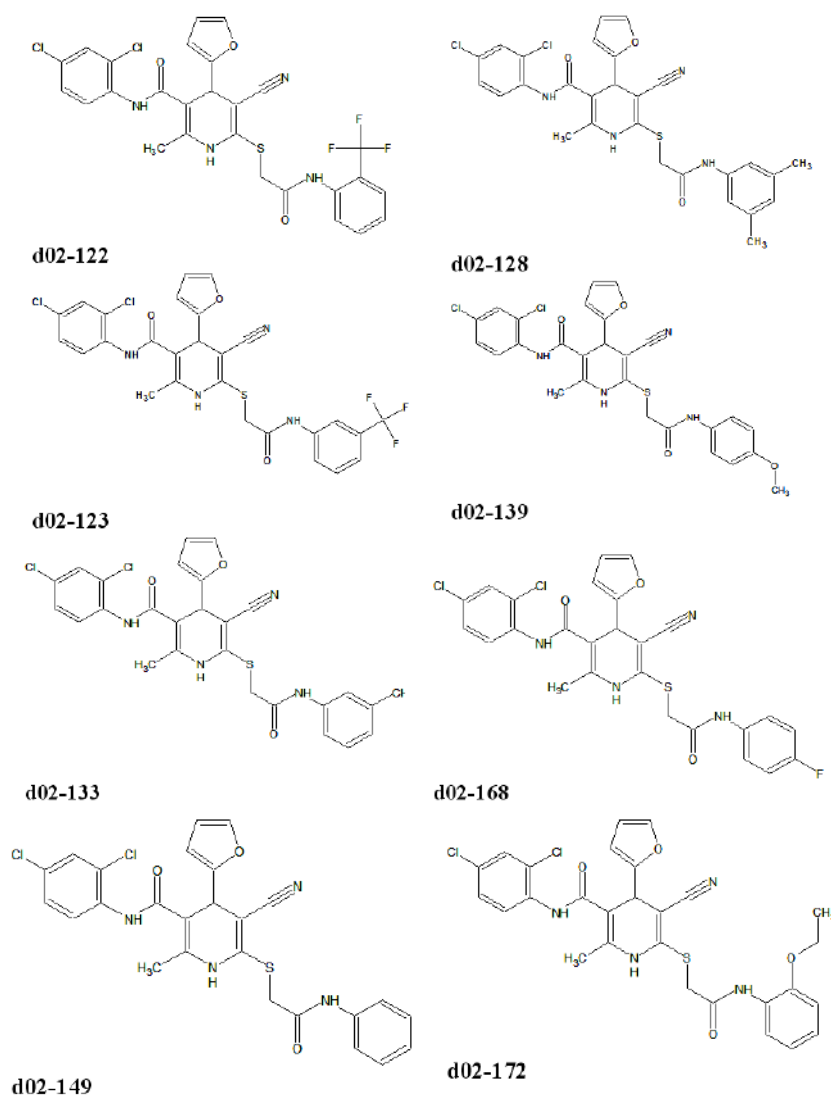


Рис. 1. Структура и химическое строение производных α -цианотиоацетамида

Антиноцицептивная активность оценивалась по увеличению латентного периода реакции, соответственно показателя α , сек. Статистическая обработка полученных результатов в результате экспериментов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялось медианное значение показателя α , сек, в онлайн-ресурсе [Калькулятор среднее мода медиана – Режим доступа: <https://calculators.vip/ru/srednee-i-mediannoe-znachenie-chisel/>]. Сравнение выборок образцов с данными референтной группы производилось по непараметрическому U-

критерию Манна-Уитни в онлайн-ресурсе [Расчет критерия Манна-Уитни (онлайн-калькулятор)]. Режим доступа: <https://medstatistic.ru/calculators/calcmann.html>].

Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из концепции целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую, важно отметить, что первая из них вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении и соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления (острая боль). В проведенном нами экспериментальном исследовании моделируются термически вызванные состояния острой боли, для оценки степени выраженности которых используются двигательные рефлекторные реакции. Трафик болевых импульсов и составляет суть организации ноцицептивной системы. Замедление передачи импульса при применении анальгетических средств тормозит простейший ответ на болезненный стимул, происходящий рефлекторно.

Сравнивая полученные данные у крыс контрольной группы с количественными значениями изменений двигательных рефлекторных реакций в обоих тестах у крыс, получавших метамизол натрия и новые гетероциклические соединения из ряда дериватов цианотиоацетамида, можно отследить степень антиноцицептивной активности последних.

Результаты исследований анальгетической активности восьми оригинальных дериватов α -цианотиоацетамида в тесте горячей пластины представлены в табл. 1. На основе анализа данных установлено, что медианное время до начала подпрыгиваний с поверхности горячей пластины у крыс контрольной группы составило 17 с. Производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром d02-128 показало значения длительности периода пребывания животных на пластине ниже зарегистрированного в контрольной группе – 15,5 с.

Таблица 1. Результаты статистического анализа показателей анальгетической активности в тесте горячей пластины новых производных α -цианотиоацетамида

Значения а, сек, Ме для референтной группы	Значения а, сек для опытных групп	Медианное значение Ме, сек	U-критерий Манна-Уитни		Статистическая значимость различий (да/нет)
			Расчётный	Критический	
21, 27, 25, 18, 60, 40, 25, 37, 41, 35 Ме = 31 сек	Контрольная 22, 17, 18, 20, 10, 17, 17, 18, 15, 14	17,0	4,0	27,0	да
	d02-128 (5 мг/кг) 13, 20, 21, 17, 14, 18, 9, 11, 10, 19	15,5	4,0		да
	d02-172(5 мг/кг) 26, 35, 27, 25, 32, 28, 27, 30, 29, 34	28,5	46,5		нет
	d02-122(5 мг/кг) 8, 30, 34, 93, 63, 44, 38, 53, 48, 36	41,0	30,0		нет
	d02-133 (5 мг/кг) 33, 35, 64, 70, 48, 36, 51, 62, 36, 49	48,5	22,5		да
	d02-123 (5 мг/кг) 61, 93, 38, 42, 50, 36, 47, 42, 53, 32	44,5	17,0		да
	d02-168(5 мг/кг) 35, 42, 63, 63, 38, 44, 57, 45, 61, 52	48,5	12,5		да
	d02-149 (5 мг/кг) 69, 65, 50, 78, 64, 53, 61, 58, 51, 48	59,5	5,0		да
	d02-139(5 мг/кг) 95, 96, 90, 78, 89, 61, 58, 74, 98, 68	83,5	1,0		да

Предварительное введение метамизола натрия увеличивает латентный период до возникновения ноцицептивной реакции до 31 с, что на 82% выше в сравнении с контрольной группой.

У животных шести опытных групп, получавших различные образцы производных α -цианотиоацетамида, зарегистрировано достоверное увеличение латентного периода реакции, подтверждающее наличие болеутоляющей активности веществ, в сравнении с контрольной группой. Выявлено, что наиболее выраженной обезболивающей активностью обладают производные α -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139.

Образец с лабораторным шифром d02-139 увеличивает латентное время в сравнении с референтной группой в 2,7 раза, а d02-149 в 1,9 раза соответственно. Образец d02-168 увеличивает в 1,5 раза время пребывания животных на поверхности разогретой металлической пластины в сравнении с показателем с крыс, получавших метамизол натрия, а образцы d02-123 в 1,4 и d02-133 в 1,6 раза, соответственно, при равных условия проведения исследований.

Введение через желудочный зонд соединения с шифром d02-122 способствовало увеличению времени до характерного облизывания задних лап опытных крыс на горячей пластине в 1,3 раза в сравнении с референтной группой. Образец с шифром d02-172 в тесте горячей пластины увеличил в 1,7 раза время пребывания исследуемых лабораторных крыс на разогретой до 52°C металлической пластине в сравнении с контрольной группой. Результаты исследований антиноцицептивной активности новых синтезированных производных α -цианотиоацетамида в тесте тепловой иммерсии хвоста представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты статистического анализа показателей аналгетической активности в тесте тепловой иммерсии хвоста вновь синтезированных производных α -цианотиоацетамида

Значения а, сек, Ме для референтной группы	Значения а, сек для опытных групп	Медианное значение Ме, сек	U-критерий Манна-Уитни		Статистическая значимость различий (да/нет)
			Расчётный	Критический	
Метамизол натрия, (7 мг/кг) 19, 15, 19, 14, 18, 14, 14, 15, 14, 17 Ме = 15 сек	Контрольная 12, 11, 12, 8, 8, 9, 9, 10, 12, 11	10,5	0,0	27,0	да
	d02-128 (5 мг/кг) 5, 5, 17, 10, 20, 17, 15, 9, 19, 19	16,0	46,0		нет
	d02-172(5 мг/кг) 4, 35, 24, 24, 45, 26, 32, 19, 15, 20	24,0	16,0		да
	d02-122(5 мг/кг) 26, 29, 37, 19, 51, 50, 12, 28, 16, 21	28,5	15,0		да
	d02-133 (5 мг/кг) 16, 5, 5, 10, 18, 22, 7, 18, 15, 16	15,5	42,0		нет
	d02-123 (5 мг/кг) 19, 15, 19, 27, 30, 19, 25, 15, 22, 28	20,5	13,0		да
	d02-168(5 мг/кг) 20, 36, 19, 20, 13, 22, 31, 20, 32, 17	20,0	14,5		да
	d02-149 (5 мг/кг) 19, 34, 13, 12, 12, 10, 14, 22, 12, 15	13,5	36,0		нет
	d02-139(5 мг/кг) 15, 15, 11, 8, 23, 17, 13, 10, 17, 20	15,0	43,0		нет

В контрольной группе медианное значение времени отдергивания хвоста составляет 10,5 с. У крыс референтной группы, получавших с целью фармакокоррекции болевого синдрома метамизол натрия, данное значение увеличилось до 15 с.

Показатель медианного времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой, нагретой до 50-53°C у крыс, получавших производные α -цианотиоацетамида с лабораторными шифрами d02-133, d02-128 и d02-139 составляет по группам 15,5; 16 и 15 с, соответственно, что в 1,5 раза больше значения, зафиксированного в контрольной группе, однако сопоставимо со временем в группе с фармакокоррекцией метамизолом натрия.

Гетероциклическое соединение производное α -цианотиоацетамида с шифром d02-149 в спектре своей фармакологической активности проявляет антиноцицептивные свойства, не превосходящие таковые значения в референтной группе.

Анализируя полученные экспериментальные данные в соотношении с показателями, зафиксированными в группе сравнения, установлено, что образцы d02-123, d02-168 и d02-172 эффективнее метамизола натрия в 1,3-1,6 раза. Максимально выраженные болеутоляющие свойства в тесте тепловой иммерсии хвоста проявляет образец с шифром d02-122. Данное производное α -цианотиоацетамида увеличивает латентный период времени отдергивания хвоста в сравнении с контрольной группой в 2,7 раза (до 28,5 с), а в сравнении с метамизолом натрия его эффективность

возрастает в 1,9 раза. На протяжении экспериментов наблюдалась адекватная поведенческая активность в динамике у животных всех исследуемых групп. Выявлено, что крысы всех опытных групп визуально по поведенческой активности не отличались от крыс контрольной группы.

Обсуждая полученные результаты, следует заметить, что в ранее проведенных исследованиях в Луганском государственном медицинском университете имени Святителя Луки были обнаружены другие биологически активные вещества сходной химической структуры среди производных цианотиоацетамида. При этом выявлена низкая степень их острой пероральной токсичности и особенности влияния на слизистую оболочку желудка и структуру печени, что создает предпосылки для дальнейших прицельных доклинических исследований [6, 7, 9].

В последние годы весьма популярным направлением дизайна лекарственных средств является синтез так называемых гибридных, или мультимодальных молекул [7]. Данная концепция основана на соединении в одной молекуле фрагментов с различным фармакотерапевтическим профилем, связанных непосредственно либо через гибкий спейсер. Следствием такой «конъюгации» может быть усиление действия препарата за счет более эффективного связывания с протеевой мишенью, возникновение новых видов активности, устранение побочных эффектов или снижение резистентности к препарату. Синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» новые соединения несут фармакофорные фрагменты 1,4-дигидропиридина, с одной стороны, и фармакофорный фурильный (5-метилфурильный) остаток – с другой.

Полученные экспериментальные данные дают повод предположить наличие в спектре фармакодинамических эффектов новых дериватов цианотиоацетамида анальгетической активности. Они могут быть согласованы с данными виртуального биоскрининга. Так, основными потенциальными биологическими мишенями для всех этих образцов являются аденозиновые и каннабиоидные рецепторы, коагуляционный фактор X, простаноидные рецепторы и циклооксигеназа-2.

Соединения с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139 по результатам виртуального биоскрининга способны воздействовать на простаноидные рецепторы типов EP1 и EP4, каннабиоидные рецепторы типов CB1 и CB2, ЦОГ-2, что может объяснять их болеутоляющую активность. Это согласуется с данными Henderson Redmond A. N., Lulek C. F., Morgan D. J. [14]. Также изучаемые новые гетероциклические соединения могут проявлять антикоагулянтную активность вследствие влияния на коагуляционный фактор X. А об антиноцицептивных свойствах последних указывают в своей работе Хомутов А.Е. с соавт. [13].

Производное 1,4-дигидропиридина d02-141 способно воздействовать на ангиотензиновые рецепторы 1A и 1B, коагуляционный фактор X, ЦОГ-2, простаноидные EP4 рецепторы. Образцы d02-122 и d02-133 могут влиять на активность ЦОГ-2, простаноидные EP1 и каннабиоидные CB2 рецепторы, что увеличивает вероятность проявления обезболивающей активности.

Выводы

1. Проведена оценка влияния восьми новых производных α -цианотиоацетамида на двигательные и рефлекторные реакции в тестах горячей пластины и тепловой иммерсии хвоста на белых крысах. Установлено наличие выраженной антиноцицептивной активности у образцов с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139, при применении их в дозе 5 мг/кг в классическом тесте горячей пластины и у образца с лабораторным шифром d02-122 в тесте тепловой иммерсии хвоста. Они эффективнее метамизола натрия по анальгетической активности в 1,3-1,9 раза.
2. Перспективами дальнейших исследований является реализация экспериментов по подтверждению антиноцицептивной активности производных α -цианотиоацетамида в других классических тестах, выявление антиэкссудативных свойств у данных соединений, а также изучение их острой и хронической пероральной токсичности.

Литература (references)

1. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида // Российский журнал общей химии. – 2021. – Т.91, №2. – С. 154-166. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Docenko V.V. *Rossiiskij zhurnal obshhej himii*. Russian Journal of General

- Chemistry. – 2021. – V.91, N2. – P. 154-166. (in Russian)]
2. Буткевич И.П., Михайленко В.А. Различия в пренатальном влиянии флуоксетина и буспирона на адаптивное поведение молодых крыс // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2018. – Т.104, №4. – С. 440-451. [Butkevich I.P., Mihajlenko V.A. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova*. Russian Physiological Journal named after NAMED AFTER Sechenov. – 2018. – V.104, N4. – P. 440-451. (in Russian)]
 3. Головки А.И. О биологической активности дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов // Успехи современной биологии. – 2020. – Т.140, №5. – С. 464-477. [Golovko A.I. *Uspehi sovremennoj biologii*. Successes of modern biology. – 2020. – V.140, N5. – P. 464-477. (in Russian)]
 4. Колик Л.Г. Влияние производных аминоадамтана на индуцированную морфином анальгезию у мышей // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т.54, №4. – С. 15-19. [Kolik L.G. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2020. – V.54, N4. – P. 15-19. (in Russian)]
 5. Колик Л.Г. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриаалканов с кардиотропной активностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.170, №12. – С. 752-758. [Kolik L.G. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – V.170, N12. – P. 752-758. (in Russian)]
 6. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. Новые 4-(2-Фурил)-1,4-дигидроникотинонитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрилы: синтез, структура и анальгетическая активность // Российский журнал общей химии. – 2021. – Т.91, №9. – С. 1646-1660. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.Yu. *Rossijskij zhurnal obshhej himii*. Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – V.91, N9. – P. 1646-1660. (in Russian)]
 7. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В. и др. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил} карбоксамидо) бензойной кислоты // Журнал общей химии. – 2022. – №1(92). – С. 72-91. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.Yu., Mjazina A.V. i dr. *Zhurnal obshhej himii*. Journal of General Chemistry. – 2022. – N1(92). – P. 72-91. (in Russian)]
 8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. – 200-202 с. [Mironov A. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines.- Moscow: Grif i K., 2012. 9. Мязина, А.В. Структурные изменения желудка после приема НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2022. – Т.20, №2. – С. 10-18. [Mjazina, A. *Morfologicheskij al'manah imeni V. G. Koveshnikova*. Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. – 2022. – V.20, N2. – P. 10-18. (in Russian)]
 9. Надорова А.В., Чернякова И.В., Колик Л.Г. Влияние селанка на морфин-индуцированную анальгезию в опытах *in vivo* // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – №1. – С. 30-35. [Nadorova A.V., Chernjakova I.V., Kolik L.G. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. – 2022. – N1. – P. 30-35. (in Russian)]
 10. Соколов А.Ю. Роль дофамина в механизмах формирования первичных головных болей // Нейрохимия. – 2018. – Т.35, №4. – С. 323-337. [Sokolov A.Yu. *Nejrohimiya*. Neurochemistry. – 2018. – V. 35, N4. – P. 323-337. (in Russian)]
 11. Туманянц К.Н., Чуян Е.Н. Роль опиоидной системы в механизмах антиноцицептивного действия ослабленного электромагнитного поля // Евразийский Союз Ученых. – 2019. – №7-2(64). – С. 23-28. [Tumanjanc K.N., Chujan E.N. *Evrazijskij Sojuz Uchenyh*. Eurasian Union of Scientists. – 2019. – N7-2 (64). – P. 23-28. (in Russian)]
 12. Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Боброва З.В. Гиперсенсибилизация гепарином дофаминергических рецепторов, индуцированных галоперидолом, на спинальном и супраспинальном уровне // Биологический журнал. – 2019. – №4. – С. 8-11. [Homutov A.E., Pursanov K.A., Bobrova Z.V. *Biologicheskij zhurnal*. Biological journal. – 2019. – N4. – P. 8-11. (in Russian)]
 13. Henderson Redmond A., Lulek C., Morgan D. The Role of Cannabidiol (CBD) in a Cisplatin Induced Model of Chronic Neuropathic Pain // The FASEB Journal. – 2022. – V. 36.

Информация об авторе

Олейник Ирина Сергеевна – ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики РФ «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». E-mail: irina.oleynik.0511@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.06.2023

Принята к печати 28.09.2023